

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-199209

(43) 公開日 平成11年(1999) 7月27日

(51) Int.Cl.⁶

識別記号

F I

C 0 1 B 25/32

C 0 1 B 25/32

B

A 6 1 L 27/00

A 6 1 L 27/00

F

C 0 8 K 3/32

C 0 8 K 3/32

C 0 8 L 89/00

C 0 8 L 89/00

// A 6 1 K 6/033

A 6 1 K 6/033

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 5 頁)

(21) 出願番号

特願平10-7904

(22) 出願日

平成10年(1998) 1月19日

(71) 出願人 591030983

科学技術庁無機材質研究所長

茨城県つくば市並木1丁目1番地

(71) 出願人 000190943

新田ゼラチン株式会社

大阪市浪速区桜川4丁目4番26号

(72) 発明者 田中 順三

茨城県つくば市鹿島台3丁目6番地

(72) 発明者 末次 亨

茨城県つくば市春日1-11-4 204-805

(74) 代理人 弁理士 松本 武彦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 有機無機配向性複合材料の製造方法

(57) 【要約】

【課題】 コラーゲンとリン酸カルシウムの配向の優れた複合体を得ることのできる有機無機配向性複合材料の製造方法を提供する。

【解決手段】 コラーゲンとリン酸カルシウムからなる有機無機配向性複合材料の製造方法であって、コラーゲンを含有するリン酸水溶液と、カルシウム塩を含有する水溶液とを、反応容器に同時に滴下してリン酸カルシウムとコラーゲンの共沈を行った後、得られた沈澱物を加圧成形することを特徴とする有機無機配向性複合材料の製造方法。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 コラーゲンとリン酸カルシウムからなる有機無機配向性複合材料の製造方法であって、コラーゲンを含有するリン酸水溶液と、カルシウム塩を含有する水溶液とを、反応容器に同時に滴下してリン酸カルシウムとコラーゲンの共沈を行った後、得られた沈澱物を加圧成形することを特徴とする有機無機配向性複合材料の製造方法。

【請求項2】 反応容器中の反応液のpHを7～11の範囲内であって、かつ変化の幅を1以内とする、請求項1記載の有機無機配向性複合材料の製造方法。

【請求項3】 超音波を印加しながら加圧成型を行う、請求項1または2記載の有機無機配向性複合材料の製造方法。

【請求項4】 コラーゲンとしてペプシン処理したコラーゲンをを用いる、請求項1から3のいずれかに記載の有機無機配向性複合材料の製造方法。

【請求項5】 加圧成型を0℃以上110℃以下の温度範囲で行う、請求項1から4のいずれかに記載の有機無機配向性複合材料の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、コラーゲンとリン酸カルシウムからなる有機無機配向性複合材料の製造方法に関する。このような有機無機配向性複合材料は生体と類似組成を持ち、生体と融和する硬組織材料の成形体であり、人工骨等として用いられる。

【0002】

【従来の技術】従来の無機素材からなる生体内に植入する生体材料は、無機素材の骨伝導誘導能ないしは細胞活性が不十分であるため、骨置換、組織再建能が低く十分な医療効果を得ることが困難であった。また有機材料のみを用いた場合は、強度が弱い上に周辺組織との癒着が起り、組織誘導再生法において骨組織などの生体組織の再建が遅れることになっていた。

【0003】これを解決するものとして、特開平7ー101708号公報では、コラーゲン溶液にリン酸を加えた混合溶液を、水酸化カルシウムの懸濁液中へ徐々に加え、生じた沈澱を濾過、乾燥して加圧成形することによって、ヤング率が2GPa～100MPaと生物の骨に近似した物性の成形体（無機物であるアパタイトと有機物であるコラーゲンの複合体）を得る技術が開示されている。また、12th J.-K. Seminar Ceram. 485(1995)にも、同様の技術によってヤング率5.5Paの水酸アパタイト/コラーゲンの複合体が得られることが開示されている。

【0004】これらの技術は、リン酸カルシウム（アパタイト）をコラーゲンと複合化することによって、生体骨に近似したレベルまでヤング率を低減したものであるが、生体骨のヤング率は部位によって異なり4GPa～

30GPaの範囲で分布している。そのため従来の技術では、軟らかい生体骨と同程度のヤング率の複合体は得られるが、硬い生体骨と同程度のヤング率の複合体は得られない。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】従来の技術によって得られた複合体が、生体骨と組成的には近似しているにもかかわらず、軟らかい生体骨と同程度の低いヤング率しか示さないのは、該複合体の配向が生体骨よりも悪いためと考えられる。したがって、本発明では、コラーゲンとリン酸カルシウムの配向の優れた複合体を得ることのできる有機無機配向性複合材料の製造方法を提供することを課題とする。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らが鋭意検討を行った結果、従来の技術においては、コラーゲン溶液にリン酸を加えた混合溶液（pH3程度）を水酸化カルシウムの懸濁液（pH12程度）中へ徐々に加えるものであるため、反応系のpHがアルカリ側から酸性側へ大きく変化することが、複合体の配向を妨げる原因であるとの知見を得た。そこで、一方の溶液に他方の溶液を加えるのではなく、両溶液を同時に滴下する方法を採用すれば、pHの制御が可能となり配向の優れた複合体を得ることができるのではないかと考え、本発明を完成するに至った。

【0007】すなわち、本発明は、以下の構成を提供する。

(1) コラーゲンとリン酸カルシウムからなる有機無機配向性複合材料の製造方法であって、コラーゲンを含有するリン酸水溶液と、カルシウム塩を含有する水溶液とを、反応容器に同時に滴下してリン酸カルシウムとコラーゲンの共沈を行った後、得られた沈澱物を加圧成形することを特徴とする有機無機配向性複合材料の製造方法。

(2) 反応容器中の反応液のpHを7～11の範囲内であって、かつ変化の幅を1以内とする、前記(1)記載の有機無機配向性複合材料の製造方法。

(3) 超音波を印加しながら加圧成型を行う、前記(1)または(2)記載の有機無機配向性複合材料の製造方法。

(4) コラーゲンとしてペプシン処理したコラーゲンをを用いる、前記(1)から(3)のいずれかに記載の有機無機配向性複合材料の製造方法。

(5) 加圧成型を0℃以上110℃以下の温度範囲で行う、前記(1)から(4)のいずれかに記載の有機無機配向性複合材料の製造方法。

【0008】

【発明の実施の形態】本発明において用いられるコラーゲンとしては、特に限定されるものではないが、コラーゲンの分子サイズが大きいと立体障害のために複合体の

強度が出ないため、モノメリックなコラーゲンを用いることが好ましく、例えば、ペプシン処理したコラーゲンを用いることが好ましい。ペプシン処理したコラーゲンは、抗原性が低いという利点も有する。

【0009】本発明において用いられるコラーゲンを含有するリン酸水溶液としては、リン酸の量に対するコラーゲンの量が0.001~10000の範囲のものが好ましく、より好ましくは0.1~5の範囲のものである。リン酸が少なすぎる場合には、得られた複合体のヤング率が下がり、強度が低下する。一方、コラーゲンが少なすぎる場合には、複合体の強度が低下してろくなる。

【0010】本発明に用いられるカルシウム塩としては、水酸化カルシウム、炭酸カルシウム等を挙げることができる。本発明のカルシウム塩を含有する水溶液としては、懸濁液であってもよい。例えば、炭酸カルシウムを焼成後乳鉢等で粉砕して水酸化カルシウムとし、これに水を加えて水酸化カルシウムの懸濁液を得ることができる。水溶液あるいは懸濁液中のカルシウム塩の濃度としては、1~20重量%の範囲とすることが好ましく、より好ましくは6~12重量%の範囲である。カルシウム塩の濃度が低すぎる場合には、ヤング率が低下する。一方、カルシウム塩の濃度が高すぎる場合には、強度が低下する。

【0011】本発明において、コラーゲンを含有するリン酸水溶液と、カルシウム塩を含有する水溶液との比率は、3:1~1:3の範囲とすることが好ましい。コラーゲンを含有するリン酸水溶液の使用量が少ない場合には、カルシウム過剰組成になり強度が低下する。カルシウム塩を含有する水溶液の使用量が少ない場合には、カルシウム欠損が発生して、ヤング率が低下し、併せて強度の低下をまねくこともある。

【0012】本発明において、コラーゲンを含有するリン酸水溶液と、カルシウム塩を含有する水溶液とを、反応容器に同時に滴下するとは、厳密に同時に滴下する形態のみをさすものではなく、少量(0.01~5ml程度)づつ交互に滴下する形態をも含む。両溶液は、連続的に滴下してもよいし、間欠的に滴下してもよい。このとき、反応液のpHを7~11の範囲で、かつ変化の幅を1以内となるように滴下することが望ましい。pHを7~9の範囲で、かつ変化の幅を0.5以内の範囲とすることがより好ましい。ネイティブなコラーゲンはpH7~11の範囲で等電点による沈澱を起こし線維が再生するものであり、またリン酸カルシウムもこのpH範囲において沈澱を起こしやすいため、このpH範囲において共沈を行うと、リン酸カルシウムとコラーゲンの配向が乱れたものとなる。pHが11を越えると、コラーゲンが溶解状態となってコラーゲン分子周辺に水分子が水和し、後の加圧成形工程においても水分子が離れにくくなるため、複合体中に水が残り配向が妨げられ強度が低

下するおそれがある。一方、pHが7未満になると、リン酸カルシウム、コラーゲンともに沈澱しにくくなる。また、変化の幅が1を越えると、コラーゲン上へのリン酸カルシウムの核形成に乱れが生じ、配向が悪くなる。このようなpH制御を行うには、pHコントローラーを用いることが簡便である。pHコントローラーは、反応液のpHを測定する手段と、滴下する両溶液の滴下量を調節する手段とを備えたものであり、所期値として設定されたpH(例えば10)に対して一定範囲(例えば±0.3)を保つように、両溶液のpH値に基づいて両溶液の滴下量を調節するものである。本発明の場合であれば、pHが所期値よりも小さくなったときは、コラーゲンを含有するリン酸水溶液の滴下を一旦停止してカルシウム塩を含有する水溶液の滴下のみを行う。逆にpHが所期値よりも大きくなったときは、カルシウム塩を含有する水溶液の滴下を一旦停止してコラーゲンを含有するリン酸水溶液の滴下のみを行う。このとき、反応液のpHが偏ることのないように、両溶液および反応液をたえず攪拌しながら反応を行うことが好ましい。

【0013】反応液から生じた沈澱物を通過、乾燥後、加圧成形することにより、リン酸カルシウム微結晶とコラーゲン高分子が自己組織化的に配向結合した複合体である本発明の有機無機配向性複合材料を得る。加圧成形は、0℃以上110℃以下の温度範囲で、かつ10MPa~5GPaの圧力範囲で行うことが好ましい。この温度範囲で加圧成形を行うと、沈澱物に含まれる水のほとんどが急激に放出されるからである。温度は、水の放出量の多い25℃以上60℃以下の範囲とすることが好ましく、35℃以上45℃以下の範囲とすることが特に好ましい。図2に、加圧成形の温度と水の放出量の関係を示す。また、超音波を印加しながら行うことにより、配向をさらに優れたものとすることができる。図1に、本発明で加圧成形に用いることのできる圧力処理装置の一例を示す。試料1を取り付ける水和水押出部2、試料加熱部3、試料1に超音波を印加する超音波発生部4を備えたものである。

【0014】本発明により得られる有機無機配向性複合材料は、生体骨に近い強度と組成をもち、組成成分であるコラーゲンおよびリン酸カルシウムがともに生体溶解性であるため薬剤除放効果、あるいは骨誘導能ないしは骨伝導能を有する。骨組織に埋入した場合は速やかに骨組織と結合し、12週間後でドナー側の硬組織と本発明により得られる複合材料との界面は完全に一体化する。さらに例えば生理活性の高いサイトカインを含有させた基板を用いて力学・電気などを加えた生体類似環境下あるいは生体内で組織培養することにより、骨髄、肝臓などの組織再生の効果も期待される。骨肉腫などの切除骨の再生にも、本発明により得られる複合材料に抗癌剤を含浸させたものを用いることにより、癌再発の防止とともに生体硬組織の誘導を行うことができる。したが

って、本発明によって得られる複合体の用途としては、骨誘導および骨伝導能を有する生体骨置換型骨再建材としての利用法、アミノ酸、糖質、サイトカインを含有する組織工学に用いられる生体活性基材、および抗癌剤等の生体融和型薬剤徐放性基材としての利用法を挙げることができ、具体的には、人工骨、人工関節、腱と骨との接合材、歯科用インプラント材、カテーテル用経皮端子、薬剤徐放性基材、骨髄誘導チャンパー、組織再建用チャンパー・基材等を挙げることができる。

【0015】

【実施例】以下に実施例によりさらに詳細に本発明を説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

実施例 1

ペプシン処理したコラーゲン（濃度 0.72%、5mM リン酸水溶液）1389ml に純水 1.5L、リン酸 15g を加え混合溶液とした。別に炭酸カルシウムを 900℃で 10 時間焼成後乳鉢で微粉碎した水酸化カルシウム 48g に 2L の純水を加えて懸濁液を得た。

【0016】pH コントローラーで pH を 1.0 ± 0.3 に保つように、両液をポンプで送りながら、両方の液を激しく攪拌しながら混合した。生じた沈澱を濾過、乾燥した。これを圧力装置のカプセルに封入し、30℃、300MPa で超音波処理しながら 15 時間保持し、加圧成形を行った。得られた複合体を風乾後、物性を測定したところ、曲げ強度 90MPa、ヤング率 8GPa、圧縮強度 150MPa であった。

実施例 2

分子量 30 万のコラーゲン（濃度 0.72%、5mM リン酸水溶液）1389ml に純水 1.5L、リン酸 15g を加え混合溶液とした。別に炭酸カルシウムを 900℃で 10 時間焼成後乳鉢で微粉碎した水酸化カルシウム 48g に 2L の純水を加えて懸濁液を得た。

【0017】pH コントローラーで pH を 8.5 ± 0.3 に保つように、両液をポンプで送りながら、両方の液を激しく攪拌しながら混合した。生じた沈澱を濾過、乾燥した。これを圧力装置のカプセルに封入し、コラーゲンがゼラチン化する直下の温度 37℃で、500MPa の圧力と超音波をかけながら 15 時間保持し、加圧成形を行った。

【0018】得られた複合体を風乾後、物性を測定したところ、曲げ強度 120MPa、ヤング率 26GPa、圧縮強度 180MPa であった。

比較例

ペプシン処理したコラーゲン（濃度 0.72%、5mM リン酸水溶液）1389ml に純水 1.5L、リン酸 15g を加え混合溶液とした。別に炭酸カルシウムを 900℃で 10 時間焼成後乳鉢で微粉碎した水酸化カルシウム 48g に 2L の純水を加えて懸濁液を得た。

【0019】水酸化カルシウム懸濁液を激しく攪拌しながら、その中にリン酸・コラーゲン混合溶液を徐々に滴下して、沈澱物を得た。得られた複合体を風乾後、物性を測定したところ、曲げ強度 50MPa、ヤング率 5.5GPa、圧縮強度 75MPa であった。

【0020】

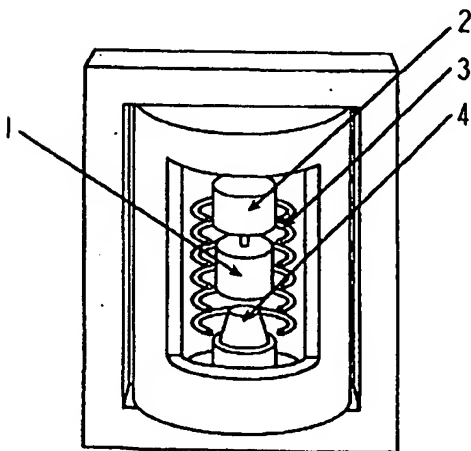
【発明の効果】本発明によると、pH の制御が可能となるので、コラーゲンとリン酸カルシウムの配向の優れた有機無機配向性複合材料を得ることができる。したがって、硬い生体骨と同程度のヤング率の複合体を得ることができる。

【図面の簡単な説明】

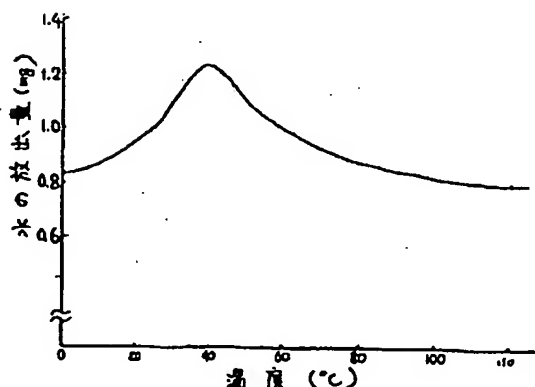
【図 1】本発明で加圧成形に用いることのできる圧力処理装置の一例を示す図である。

【図 2】加圧成形の温度と水の放出量の関係を示すグラフである。

【図 1】



【図 2】



フロントページの続き

(72) 発明者 菊池 正紀
茨城県つくば市梅園 2-27-7 パームハ
イツ梅園203
(72) 発明者 趙 晟佑
茨城県つくば市東 2-1-2 セジュール
東 A205

(72) 発明者 森村 正博
大阪府八尾市二俣 2丁目22番地 新田ゼラ
チン株式会社大阪工場内
(72) 発明者 中谷 伸一
大阪府八尾市二俣 2丁目22番地 新田ゼラ
チン株式会社大阪工場内
(72) 発明者 萬代 佳宣
大阪府八尾市二俣 2丁目22番地 新田ゼラ
チン株式会社大阪工場内